ETUDE DE L'ACTIVITE ANALGESIQUE DU PILOSTIGMA RETICULATUM (Nguiguis)

DIALLO B.**,DIOUF A.*

INTRODUCTION

De l'antiquité à nos jours, l'homme s'est toujours donné les moyens de combattre la douleur ; ces moyens efficaces ou non lui sont souvent fournis par son environnement naturel et sont essentiellement à base de plantes. Malgré le développement spectaculaire de l'industrie pharmaceutique, la phytothérapie garde toute son importance, surtout dans les pays du tiers monde où plus de 70 % de la population s'y adonnent presque exclusivement (6).

L'enthousiasme constaté de nos jours pour la pharmacopée traditionnelle africaine est soutenu par l'apport des chercheurs africains sur les dosages, la toxicité, les indications et le conditionnement des divers produits.
Le décocté de feuilles du pilostigma reticulatum est utilisé en Afrique de l'Ouest pour ses propriétés antalgiques dans les odontalgies.

Les propriétés anti-inflammatoires (9), cicatrisantes (10) et antitussives (2) de cette plante ont été confirmées par de nombreuses études. Cependant, son activité analgésique, qui demeure sa propriété la plus exploitée par la médecine traditionnelle sénégalaise, n'a pas encore fait l'objet d'étude.

Les buts de ce travail sont :
- de déterminer la dose létale 50 % ou DL50 de cette plante,
- et d'évaluer l'activité analgésique de ses feuilles au laboratoire et en clinique.

I - MATERIELS ET METHODES

I.1 - Matériels

Notre enquête a eu pour cadre le Centre Communautaire Dentaire (C.C.D.) de «Pikine Icotal» dans la banlieue dakaroise ; elle s'est déroulée sur une période de trois mois, d'avril à juin 1999 et le laboratoire de toxicologie de la faculté de Médecine et de Pharmacie de l'Université Cheikh Anta DIOP.

Dans un premier temps, notre démarche a consisté à déterminer d'une part la DL50 et d'autre part l'activité analgésique périphérique et centrale du pilostigma reticulatum.

En ce qui concerne l'étude clinique, il s'agit d'une étude prospective réalisée sur 140 patients venus consulter pour diverses algies dentaires.

Le produit a été administré sous la forme d'un bain de bouche obtenu après la décoction dans un bouilleur de 250 g de feuilles sèches (avec leurs pétales) par litre d'eau pendant 30 minutes. Cet extrait ainsi préparé la veille, est conservé jusqu'au lendemain après filtration. Dans son état refroidi, il est ensaché à raison de 1/4 de litre par sachet.

Pour chaque patient, une feuille d'enquête a été remplie ; elle comprend en plus de l'état civil, d'autres paramètres tels que :
- la pathologie,
- le mode d'emploi,
- la posologie,
- la durée du traitement,
- la sédation constatée ou non,
- les effets indésirables,
- le recours à un autre médicament.

Ainsi, il est remis à tout patient ayant fait l'objet d'une avulsion dentaire, ou souffrant d'une cellulite d'origine dentaire, un sachet de bain de bouche et une fiche d'enquête.

Puis, il est expliqué au patient qu'il doit :
- prendre quatre cuillerées à soupe en bain de bouche, trois fois par jour pendant 48 heures ;
- revenir au 3ème jour, pour le contrôle, avec la fiche d'enquête remplie ou non et qui pourra être complétée par le praticien selon les réponses du patient.

* Maître-Assistant en toxicologie, Faculté de Médecine de Dakar, Département de Pharmacie
** Maître de Conférences Agrégé en Chirurgie -buccale, faculté de Médecine, département d'odontologie

I.2 - Méthodologie

Le principe de détermination de la DL50 est basé sur la méthode de LITCHFIELD et WILCOXON qui consiste en la détermination de la dose qui tue 50 % des animaux soumis à l'action du produit étudié. L'extrait aqueux utilisé pour l'administration par voie orale est préparé à raison de 4 g de lyophilisat pour 10 ml d'eau distillée. Par contre, pour la voie intra péritonéale, le produit a été préparé avec 2 g de lyophilisat pour 10 ml d'eau distillée.

Nous avons ensuite étudié l'activité analgésique périphérique (test à l'acide acétique) et centrale (technique d'AMOUR et SMITH) (3).

Le principe du premier test est le suivant : l'injection intra-péritonéale d'acide acétique à 3 % chez la souris provoque un syndrome douloureux qui se traduit par des contorsions caractéristiques de type de mouvement d'étirement des pattes postérieures et de la musculature dorso-ventrale.

Le nombre d'étirements est comptabilisé pendant 20 minutes à partir de la première contorsion qui fait suite à l'injection d'acide acétique. Les substances analgésiques provoquent une diminution significative de ces contorsions.

Quant au second test, il explore l'activité analgésique centrale des substances et utilise un stimulus thermique : l'irradiation de la queue du rat.

Le temps (en secondes) mis par l'animal pour retirer sa queue du faisceau calorique émis par l'appareil, est fonction de l'effet analgésique central d'une substance. L'appareil est muni d'une cellule photoélectrique qui arrête automatiquement le chronomètre dès que l'animal retire sa queue.

II - RESULTATS

II.1 - Détermination de la DL50 par voie orale

II.1.1 - Observation du comportement des animaux

Avec les doses de 10 et 12 g/kg
Après administration des extraits, les souris ont paru affaiblies mais se sont alimentées régulièrement. A partir de la deuxième heure, toutes les souris ont retrouvé un comportement compatible à celui des témoins.

Avec des doses de 14 et 16 g/kg
Juste après gavage les animaux traités sont restés immobiles et ne se sont pas alimentés. Les décès (respectivement 2/10 et 4/10) ont eu lieu entre la 1/2 heure et les 3/4 d'heure après administration du produit. Tous les animaux morts ont eu invariablement les pattes antérieures en extension et les pattes postérieures en flexion.
Les survivants ont retrouvé un état comparable à celui des témoins 12 heures après l'intoxication.

Avec des doses de 18 et 20 g/Kg
Immédiatement après gavage, les souris sont restées inertes, comme endormies. Une souris est morte 30 minutes après administration du produit ; il y a eu respectivement pour ces doses, 6 et 8 décès une heure après gavage. Il n'y a plus eu de décès après la 12ème heure.

II. 2. 2 - Calcul de la DL5O par la méthode de LITCHFIELD et WILCOXON

Tableau I : Effet-dose par voie orale

Doses expérimentales g/kg	ri/ni agi	100 pi	100 pî	100 (pi - pî)	Contribution au X20
10	0/10	0 (0,42)	1,3	0,88	0,0055
12	1/10	10	7	3	0,15
14	2/10	20	20	0	0
16	4/10	40	40	0	0
18	6/10	60	60	0	0
20	10/10	100 (93)	76	17	0,14

ri = nb d'animaux ayant réagi *ni = nb total*
100 pi = pourcentage des réponses
100 pî = pourcentage théorique eu sur la droite
$X^2 0 = 0,1605$.

La DL50 obtenue à partir de la droite tracée est égale à 17g/kg de poids corporel.

II.2 - Détermination de la DL5O par voie intra péritonéale

II.2.1 - Observation du comportement des animaux

Cinq minutes après l'injection de l'extrait, les pattes postérieures et la musculature dorso-ventrale des souris sont soumises à des contorsions qui rappellent celles provoquées par l'injection intra péritonéale de l'acide

acétique à 3 % (4). Les observations suivantes ont été faites :

- le nombre de contorsions diminue quand la dose augmente,
- l'état de sommeil est obtenu avec toutes les doses au bout de 45 minutes,
- la mort survient à partir de la 6ème heure jusqu'à la 72ème heure,
- l'état normal n'est retrouvé par les survivants qu'au 4ème jour après administration du produit.

II.2.2 - Calcul de la DL50 par la méthode de LITCHFIELD et WILCOXON

*T*ableau II : Effet-dose par voie intra-péritonéale

Doses expérimentales g/kg	ri/ni agi	100 pi	100 pî	100 (pi - pî)	Contribution au X20
0,5	0/6	0 (0,82)	2,4	1,58	0,01
1	2/6	33,33	24	9,33	0,0425
1,5	3/6	50	50	0	0
2	4/6	66,66	70	3,34	0,0055
2,5	5/6	83,33	83,33	0	0
3	6/6	100 (96,8)	90	6,8	0,0423

$X^2 0 = 0,1005$
ri = nb d'animaux ayant réagi ni = nb total d'animaux
100 pi =% des réponses
100 pî = % théorique eu sur la droite
Calcul de la valeur approchée de $X^2 o$
n = K - 2 = degré de liberté N = nb total d'animaux = 36
K = nb de doses = 6 $X^2 0 = (N/K)* 0,1005$
X20 = (36/6) x 0,1005 = 0,603*

On lit la valeur du X^2 0,05 sur la table pour degré de liberté n = K - 2.
N = 6 - 2 = 4
X^2 0,05 = 9,49 donc X20 < X2 0,05
La droite est bien ajustée aux données expérimentales. La DL50 obtenue est égale à 1,5 g/Kg de poids corporel.

II.3 - Activité analgésique périphérique

Pour chaque dose, on détermine le pourcentage d'inhibition qui se calcule à partir de la formule suivante :

$$\% \text{ inhib} = \frac{\text{(nb témoins - nb traités)}}{\text{nb témoins x 100}}$$

nb témoins = nb de contorsions observées chez les témoins
nb traités = nb de contorsions observées chez les traités.

Le tableau III récapitule les pourcentages d'inhibition pour chaque dose.

Tableau III : Résultats du test à l'acide acétique

Produit	Nb d'animaux par lot	% d'inhibition
Extrait 0,5 g/kg	10	23,68
Extrait 0,75 g/kg	10	50,98
Extrait 1 g/kg	10	58,55
Aspirine 0,4 g/kg	10	57,89

II.4 - Etude de l'activité analgésique centrale

Selon la technique d'AMOUR et SMITH, le calcul de l'effet analgésique central se fait en attribuant à chaque rat ayant reçu le produit :

- 1 point pour une réponse après 7 à 7,5 secondes,
- 3 points pour une réponse après 8 à 8,5 secondes,
- 6 points pour une réponse après 9 à 9,5 secondes,
- 10 points pour une réponse après 10 secondes (9).

Mais compte tenu des résultats bruts que nous avons obtenu (presque pas de point, sauf avec l'aspirine), nous avons préféré comparer directement les moyennes des temps de retrait de la queue des différentes doses d'extrait aux moyennes des temps de retrait de queue avec l'aspirine à la dose de 1 g/kg. Ceci est exprimé dans le tableau ci-après.

Tableau IV : Moyennes des temps de retrait (extrait et aspirine)

Produit / Temps	T0	T30	T60	T90	T120
Extrait 0,5 g/kg	4,54	4,63	4,59	4,57	4,5
Extrait 0,75 g/kg	4,81	4,77	4,66	4,61	4,44
Extrait 1 g/kg	4,76	4,77	4,01	4,12	4,02
Aspirine 1 g/kg	5,06	6,96	7,02	6,98	6,74

II.5 - Etude clinique

II. 5.1 - Caractéristiques de la population

Notre échantillon est constitué de 140 patients dont :
- 78 de sexe féminin (56 %),
- et 62 de, sexe masculin (44 %).

Le sex-ratio est de 1,26 en faveur du sexe féminin, avec un âge médian de 26 ans.

II.5.2 - Effets secondaires

Seuls six patients sur 140, soit 4,2 % de la population ont signalé des effets secondaires à type de goût amer ou acide.

II.5.3 - Distribution de la sédation de la douleur

Syndrome / Sédation	Syndrome dentinaire	Syndrome pulpaire	Syndrome desmodontal	Algie post-extractionnelle
Syndrome	0	1	18	121
Sédation	-	0	Oui = 14	Oui = 118
			Non = 4	Non = 9

III - COMMENTAIRES

La douleur dentaire est multiforme de par son intensité et ses modes d'expression ; aussi, son traitement relève-t-il de divers procédés qui agissent soit directement sur les éléments anatomiques concernés, soit au niveau central. Toutes les formes galéniques sont utilisées pour combattre les odontalgies, mais dans notre étude, nous avons expérimenté un extrait du pilostigma reticulatum sous la forme d'un bain de bouche.

Dans le passé, les médicaments étaient découverts au hasard de la quête de composants actifs au niveau des plantes, des animaux, des minéraux et du sol. Aujourd'hui, la recherche de nouveaux médicaments se fait selon une approche différente. Des techniques de tri sont utilisées pour découvrir des agents thérapeutiques à partir de sources naturelles ; nous nous en sommes inspiré. Avec le développement de la chimie organique de synthèse, on a assisté, dans le courant de ce siècle, à la mise au point de milliers de nouveaux médicaments de synthèse (7).

Certaines propriétés du pilostigma reticulatum ont déjà été exploitées dans la pharmacopée traditionnelle sénégalaise, mais de façon souvent empirique.

Le pilostigma reticulatum est un arbre typique de la région sahélienne à la forêt guinéenne de la Casamance maritime. En pays sérer et ouolof, les guérisseurs à la quasi unanimité, déclarent utiliser les feuilles et les écorces en pansements gargarismes, instillations, inhalations, fumigations pour le «borom bop», terme de maladie englobant céphalées, odontalgies et oreillons. En usage proprement externe, on peut considérer que l'emploi des feuilles et écorces est en général celui d'un hémostatique, d'un antiseptique, d'un cicatrisant pour les plaies (de circoncision en particulier) ; les blessures, etc...

Les études sur la chimie du pilostigma reticulatum datent de 1938 et sont attribuées à RABATE et GOUREVITCH (in 5). Dans les feuilles sèches, ils ont isolé l'acide L tartrique avec un rendement de 5,9 %. L'acide L tartrique existe dans la plante sous forme d'acide tartrique libre et tartrates de potassium et de calcium.

Nous avons prescrit ce médicament sous forme de bain de bouche, utilisant ainsi la voie locale d'administration des médicaments qui intéressent particulièrement l'odontologie. Nous avons été guidé en cela par le fait que l'absorption bucco-linguale des produits médicamenteux est une absorption passive en général, très rapide à cause des fortes concentrations locales (8).

La texture histologique de la muqueuse buccale joue un rôle très important dans l'absorption de ces produits.
En effet, au niveau de la joue et du plancher buccal, le revêtement muqueux est constitué :
. d'un épithélium peu épais, avec basale faiblement sinueux,
. d'un chorion et sous-muqueuse presque confondus en l'absence de musculaire muqueuse continue ;
. de glandes salivaires accessoires nombreuses.

Or, la nécessité d'un flux salivaire abondant rend compte de la multitude, au sein de cet épithélium, de «traversées» canalaires en provenance de glandes salivaires tant principales qu'accessoires.

Par ailleurs, la membrane muqueuse de la cavité buccale fournit une surface absorbante bien pratique pour l'administration générale des médicaments qui peuvent être placés sur la langue ou sur d'autres aires de la muqueuse buccale. L'absorption de beaucoup de médi-caments se produit rapidement dans la circulation générale (2).

Toutes ces prédispositions témoignent de la possibilité d'action directe d'un bain de bouche sur les structures de la cavité buccale.

Nos résultats (tableau IV) prouvent que le pilostigma reticulatum possède essentiellement une activité analgésique périphérique grâce au test à l'acide acétique ; celui-ci nous a permis de confirmer une action analgésique périphérique très significative des feuilles du «nguiguis», dès la dose de 750 mg/kg de lyophilisat (6 g/kg de feuilles sèches), et qui augmente quand la dose augmente.

L'action analgésique périphérique des feuilles de cette plante à la dose de 1 g/kg de lyophilisat est similaire à celle de l'aspirine à la dose de 0,4 g/kg.

A l'inverse, le pilostigma reticulatum ne possède pratiquement pas d'effet central pour les doses inférieures à 750 mg/kg de lyophilisat.

En ce qui concerne l'étude de la toxicité aiguë des feuilles de pilostigma reticulatum, elle révèle que la DL50 est de 17 g/kg ; elle est équivalente à 136 g de feuilles sèches par kg. Or, la classification de GLEASON reconnaît comme pratiquement atoxique toute substance qui possède une DL50 per os supérieure à 15 g de lyophilisat par kg de poids corporel. Ces chiffres lèvent toute équivoque quant au risque toxique éventuel encouru par les patients qui ont utilisé ce produit, surtout sous forme topique.

Une question mérite toutefois d'être posée : la sédation des douleurs que nous avons observé serait-elle due à la seule analgésie périphérique ? Il est certain que les propriétés hémostatique, antiseptique et cicatrisante de cette plante doivent être prises en compte. En effet, le fait d'empêcher l'infection post opératoire et d'accélérer la cicatrisation sont des éléments qui militent en faveur de l'éradication de la douleur post opératoire.

Les algies post-traumatiques (84 % liées aux extractions) dominent les autres affections de notre étude car, seuls les patients justiciables d'extraction dentaire et/ou de détartrage sont pris en compte par le CCD de «Pikine Icotaf». Les tranches d'âge les plus représentatives de notre population sont :
- 5 à 15 ans (38 patients),
- 15 à 25 ans (45 patients),
- 25 à 35 ans (34 patients).

En ce qui concerne la sédation des algies dentaires, nous avons obtenu sur l'ensemble des affections étudiées 94 % de succès, contre 6 % d'échecs. Ces résultats concernent en particulier les algies post-extractionnelles et les desmodontites, en particulier chez les sujets jeunes. Cette sédation n'est pas le résultat de l'action anti-inflammatoire de ce produit, car celle-ci n'apparaît qu'à partir de la dose de 3,5 g/kg de lyophilisat des feuilles de «nguiguis» (9, 11).

La diffusion du produit à partir des plaies alvéolaires peut expliquer son efficacité plus accrue chez les patients ayant subi une avulsion. Elle est également facilitée chez les sujets jeunes dont la structure osseuse des maxillaires est moins compacte et qui possèdent des espaces desmodontaux plus larges.

Le décocté de feuilles de pilostigma reticulatum telle que nous l'avons utilisé, peut être amélioré pour une meilleure conservation (48 heures ou plus) et surtout par une autre forme galénique, prenant en compte le principe actif de cette plante.

CONCLUSION

L'utilisation des plantes médicinales de la pharmacopée traditionnelle africaine dans le traitement des affections bucco-dentaires est connue de longue date ; les effets positifs de cette phytothérapie ne sont plus à démontrer. Cependant, c'est l'empirisme qui est à la base de ces pratiques.

Les feuilles de pilostigma reticulatum possèdent, en plus de leurs qualités, antiseptiques, anti-hémorragiques et cicatrisantes déjà prouvées, des propriétés analgésiques périphériques certaines, dès la dose de 750 mg/kg et qui augmente avec elle. Cette activité analgésique est comparable à celle de l'aspirine pour les doses respectives de 1 g/kg de lyophilisat et 0,4 g/kg d'acide acétylsalicylique.

L'étude que nous avons mené aussi bien au laboratoire pour la détermination de la DL50 et de l'activité analgésique qu'en clinique prouve que cette plante possède d'autres propriétés qui méritent d'être approfondies.

Il reste évident que d'autres travaux sur les effets pharmacologiques et toxiques de cette plante apporteront la preuve de l'intérêt certes empirique mais réel que les populations de la région ouest africaine vouent à cette plante.

RESUME

L'homme s'est toujours donné les moyens de combattre la douleur en utilisant d'abord les moyens que lui offre son environnement et en particulier les plantes. La pharmacopée africaine est riche de milliers de plantes ; elle varie en fonction de son écosystème et de son couvert végétaL

Le décocté de feuilles du pilostigma reticulatum (nguiguis en ouolof) est utilisé en Afrique de l'Ouest pour ses propriétés antalgiques dans le «borom bop», terme de maladie englobant céphalées, odontalgies et oreillons.
Dans notre étude, nous avons utilisé un lyophilisat obtenu à partir des feuilles sèches de cette plante qui a servi à l'expérimentation, tandis que, le décocté des feuilles sèches a été utilisé pour l'application clinique.
Il est ainsi apparu que les feuilles du pilostigma reticulatum sont pratiquement atoxiques quand elles sont administrées par voie orale (DL50 = 17 g/kg), compte tenu de la classification de GLEASON qui reconnaît comme atoxique toute substance ayant une DL50 supérieure à 15 g de lyophilisat par kg de poids corporel.

Par ailleurs, l'étude de l'activité analgésique périphérique (selon le test à l'acide acétique), a montré une analgésie périphérique très significative, dès la dose de 750 mg/kg, et qui monte avec elle.
L'enquête clinique effectuée au Centre Communautaire Dentaire de «Pikine Icotaf», basée sur la méthode habituelle d'utilisation du décocté (en bain de bouche) a révélé que cette plante procure une sédation de la douleur chez 97 % des patients ayant fait l'objet d'une avulsion dentaire, et chez 78 % des cas de syndromes desmodontaux.

Ce travail inaugural doit cependant être poursuivi pour confirmer les effets pharmacologiques et toxiques de cette plante et définir, à partir des doses expérimentales que nous avons dégagées, les doses cliniques.

ABSTRACT

Mankind has always given himself means to fight pain by using at first, means offered to him by his environment particularly the plants.

African pharmacopoeia is rich of thousand of plants. It changes in term of its ecosystema and its vegetation. Decocted leaves of pilostigman reticulatum (nguiguis in ouolof) are used in western Africa, because of its analgesic properties in case of « borom bop» literally meaning headache associated to odontalgias and mumps.
In our study we used lyophilisate obtained from dry leaves of the plant which has been used for experimentation while the decocted dry leaves have been used for clinical application. So, it appeared that leaves of pilostigman reticulatum are almost atoxic when administrated by oral tract (DL50 = 17g/kg) according to GLEASON classification which recognizes as atoxic every substance having a DL50 higher to 15 g of lyopilisate by kilogram of corporal weight.
Elsewhere the study of the peripheric analgesic activity (according to the acetic acid test) has shown a very significant peripheric analgesiae since the dose of 750 mg/kg which climbs with it.

The clinical survey carried out at the dental community center of Pikine Icotaf based on the usual method of the utilization of the decocted (as mouth rince) has shown that, this plant procures pain sedation in 97 % of the patients having undergone dental avulsion and in 78 % of the cases of desmondontal syndroms.
This inaugural report must be continued in order to certify the pharmacologic or toxic effects of that plant and definc clinical doses from experimental doses we have cleared.

BIBLIOGRAPHIE

1 - AGODA F.
Etude pharmacologique, mise au point et essai clinique d'un sirop à base de pilostigman reticulatum.
Thèse Pharm., 1984, -62, Dakar.

2 - CHOMETTE G.
Histologie de la muqueuse buccale et du maxillaire.
E.M.C. Stomato., Tome 1, 220 0 7 M10 - 6, 1979.

3 - COLOT M.

Notions techniques de pharmacologie générale.
Edition Masson et Cie, Paris-France, 1976, 137 p.
4 - GAYE D.
Contribution à l'étude de quelques plantes analgésiques de la flore sénégalaise. Travaux sur le salix subsrrata (salicacées).
Thèse, Pharm. 1993, (88), Dakar.
5 - KERHARO J., ADAM J.G.
La pharmacopée sénégalaise traditionnelle ; plantes médicinales et toxiques.
Edit. Vigot Frères, Paris, 1973, pp 997.
6 - MAMA S.
La santé par les plantes, une médecine et à la portée de tous.
Famille et Dév., Sept. 1991, (58) p. 51.
7 - MUSTER D.
Principes généraux de laction des médicaments.
E.M.C. Stomat., 220, 12 A06, 11-1985, p. 12.
8 - MUSTER D.
Médicaments de la douleur.
E.M.C., Odonto-Stomat., 1, 4-1985, 220 12 G10, p. 8.
9 - NDIAYE, Y.
Contribution à l'odontologie traditionnelle : étude de l'activité anti-inflammatoire des «soccu « nguiguis (pilostigman reticulatum) et NGEN GUIDEK (Fagara xantoxyloïde).
Thèse, chir. dent., 1985, (85), p 71, Dakar.
10 - TAVARES M.E.
Etude pharmacologique, mise au point et essais cliniques d'une pommade à base de pilostigma reticulatum.
Thèse, Pharm., 1986, (4), Dakar.
11 - THIAM C.T., NDIAYE, N.
Pilostigman reticulatum. Fiches techniques.
Plantes médicinales, ENDA, (11 bis), août 1980, Dakar.

Retrouvez

« *Le Pharmacien d'Afrique* »

sur Internet

WWW.santetropicale.com

ainsi que

Médecine d'Afrique Noire, Médecine du Maghreb et Odonto-Stomatologie Tropicale